

PTH 1-34、PTH 1-84 和唑来膦酸对绝经后骨质疏松妇女骨微结构和预计骨强度的不同作用：一项应用 HR-pQCT 的 18 个月的开放标签观察性研究

Differing Effects of PTH 1–34, PTH 1–84, and Zoledronic Acid on Bone Microarchitecture and Estimated Strength in Postmenopausal Women With Osteoporosis: An 18-Month Open-Labelled Observational Study Using HR-pQCT

Stinus Hansen,^{1,2} Ellen M Hauge,³ Jens-Erik Beck Jensen,⁴ and Kim Brixen^{1,2}

¹Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

²Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

³Department of Rheumatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁴Osteoporosis Research Clinic, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark

摘要

众所周知，间断应用甲状旁腺素(PTH)(完整的 PTH 1-84 或 PTH 1-34 片段，特立帕肽)能对椎体骨强度发挥有益作用，但并不表明这种治疗对外周骨同样有效。在一项 18 个月开放标签、非随机的研究中，绝经后骨质疏松妇女分别接受 PTH 1-34 (20 µg/天，皮下注射，18 例患者)或 PTH 1-84 (100 µg/天，皮下注射，20 例患者)治疗，我们应用高分辨外周定量 CT(HR-pQCT)详细评估治疗对桡骨和胫骨远端的几何空间分布、密度、微结构的作用以及有限元(FE)预估整体强度。一组接受唑来膦酸(5 mg，静脉输注每年 1 次，33 例患者)治疗的绝经后骨质疏松妇女也包含在内。促骨合成治疗可以增加桡骨(PTH 1-34 32±37%，PTH 1-84 39±32%， P 都<0.001)和胫骨(PTH 1-34 13±27%，PTH 1-84 15±22%， P 都<0.001)的皮质孔隙，同时伴随皮质骨密度的减少。PTH 1-34 治疗能够增加桡骨(2.0±3.8%， P <0.05)和胫骨(3.8±10.4%， P <0.01)的皮质厚度。PTH 1-34 (4.2±7.1%， P <0.05)和 PTH 1-84 (5.3±8.3%， P <0.01)均可增加胫骨骨小梁数目。唑来膦酸虽然不影响这两个部位的皮质孔隙，但是能够增加胫骨皮质厚度(3.0±3.5%， P <0.01)、整体(2.7±2.5%， P <0.001)和皮质密度(1.5±2.0%， P <0.01)以及桡骨(2.5±5.1%， P <0.05)和胫骨(2.2±2.2%， P <0.01)的小梁骨体积百分比。经过 PTH 1-34 和唑来膦酸治疗后，有限元分析预估桡骨和胫骨两个部位的骨强度虽然得以保持，但并未增加；而 PTH 1-84 治疗则降低了桡骨(-2.8±5.8%， P <0.05)和胫骨(-3.9±4.8%， P <0.001)的强度。结论，促骨合成剂和唑来膦酸表现出对皮质骨和小梁骨不同的治疗特异作用，PTH 1-84 治疗预估骨强度下降的结果令人惊讶，并有待于进一步证实。

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 28, No. 4, April 2013, pp 736–745 李凤翱 翻译 朱梅 审校

引言

甲状旁腺素(PTH)N 端 1-34 氨基酸片段特立帕肽(PTH 1-34)和完整的 1-84 氨基酸 PTH 肽(PTH 1-84)可以作为骨的促合成剂治疗绝经后骨质疏松。间断应用这些药物增加骨形成的作用超过增加骨吸收，从而促进新骨形成^[1]。作用机制既包括静息骨表面的塑建为基础的骨形成，也包括重建为基础的骨形成^[2]。经过 18 个月的治疗后，应用双能 X 线骨密度仪(DXA)检测脊柱骨密度(BMD)增加 7%-10%^[3,4]。PTH 1-34 和 PTH 1-84 都可以减少新发椎体的骨折风险。已有报道，PTH 1-34 可以有效对抗新发非椎体的骨折^[4]，而 PTH 1-84 的作用缺乏相关证据^[3]。虽然 PTH 1-84

仍未被美国食品药品监督管理局批准，但是 PTH 1-34 和 PTH 1-84 已经在临床中广泛应用。

1980 年 Reeve 与其同事提出 PTH 1-34 可以作为促骨合成剂^[3]，其促进新松质骨形成的作用被广泛接受，但仍可对皮质骨产生不良作用，自此皮质窃取现象被广泛关注^[6]。对灵长类动物间断应用 PTH 1-34 或 PTH 1-84 治疗虽然可以增加皮质骨孔隙^[7,8]，但是整体骨强度并未减少，因为孔隙多分布在骨内膜表面，使其对生物力学影响有限，而且这些治疗增加皮质骨面积的作用可以超过该不良影响^[7]。

与 DXA 检测方法不同，新的骨成像装置不断进展，使用三维骨成像系统通过骨几何空间特点来评估

Address correspondence to: Stinus Hansen, MD, Department of Endocrinology, Institute of Clinical Research, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Klovevænget 6.1.sal, DK-5000 Odense C, Denmark. E-mail: sthansen@dadlnet.dk

© 2013 American Society for Bone and Mineral Research

患者治疗效果成为可能。随着最新一代的高分辨外周骨定量 CT(HR-pQCT) 装置的应用, 图像分辨率显著提升且能够精细评估骨微结构^[9]。借助 82 μm 各向三维立体成像方式, 使得无创评估体内桡骨和胫骨远端的皮质骨和小梁骨的微结构成为可能。迄今为止, 检测特定部位的微结构特点仅限于骨活检这种有创方式, 而此项技术的应用使得临床检测成为可能。根据 HR-pQCT 图像, 使用有限元 (FE) 分析可以评估骨强度^[10]。这种 FE 评估的骨强度要比 DXA 法的 BMD 与桡骨的生物力学能力更相关^[10]。

最近的一项纵向研究中 11 名绝经后妇女接受 18 个月的 PTH 1-34 治疗, 应用 HR-pQCT 检测结果显示桡骨和胫骨的皮质 BMD 下降, 而且在桡骨皮质孔隙略有增加^[11]。同时桡骨骨小梁变薄和小梁骨体积百分比下降, 而 FE 预估这两个部位的骨强度却得以保持。比较而言, 定量 CT 结果显示间断应用 PTH 1-84 或者 PTH 1-34 可以使椎体松质骨 BMD 以及预估椎体骨强度大幅升高^[12,13], 这表明同样治疗对于外周骨并不是同样有效。为进一步明确这一点, 应用 HR-pQCT 详细评估 18 个月 PTH 1-34 或者 PTH 1-84 的促骨合成治疗效果。一组唑来膦酸 (强大的抗骨吸收药物) 治疗的绝经后骨质疏松妇女也纳入研究并进行比较。

材料和方法
受试者

这项 18 个月的前瞻性、开放性和非随机的研究从唯一临床机构 (丹麦 Odens 大学医院内分泌科) 招募受试女性 (表 1), 她们自 2009 年 4 月至 2010 年

12 月接受 PTH (20 μg PTH 1-34 [特立帕肽] 皮下每日 [美国印第安纳波利斯, 礼来制药] 或者 100 μg PTH 1-84 皮下每日 [瑞士苏黎世, 武田制药]) 或者唑来膦酸 5 mg 每年静脉输注 (英国霍舍姆, 诺华制药) 治疗绝经后骨质疏松。入组标准包括绝经状态 (绝经 >1 年) 和有能力签署知情同意书。在丹麦 PTH 1-34 和 PTH 1-84 治疗的报销标准要求 2 处或者多处椎体骨折, 或者 1 处椎体骨折伴随腰椎 (L1-L4) 或者全髋 T 值 $\leq -3.0\text{SD}$ 。唑来膦酸的报销标准要求腰椎 (L1-L4) 或者全髋 T 值 $\leq -2.5\text{SD}$, 并有 1 项骨质疏松临床危险因素。排除标准包括糖皮质激素治疗 (\geq 每日 5 mg 泼尼松治疗超过 3 个月)、肾脏和肝脏疾病、影响骨代谢的钙磷代谢或者内分泌疾病或目前正接受对骨有明确作用的药物治疗。在起始 PTH(PTH 1-34 平均 2 个月, 1-13 个月; PTH 1-84 平均 4 个月, 1-60 个月) 或者唑来膦酸 (平均 3 个月, 1-14 个月) 治疗时, 至少停用双膦酸盐 (阿仑膦酸钠、依替膦酸钠或者口服的伊班膦酸钠) 1 个月。

除饮食摄入外, 推荐所有的受试者每日最多补充 1200 mg 元素钙和 20 μg 维生素 D₃。辅导护士向接受促骨合成治疗的患者发放 PTH 注射笔, 受试者依据个人意愿分别接受 PTH 1-34 或 PTH 1-84 治疗。辅导护士培训受试者自己注射 PTH, 且监督受试者完成首次注射, 此后的注射都由受试者自己完成。患者按照随访时间 (0.5、3、6 和 12 个月) 接受注射方法的监督、离子钙的检测以及副作用的评估。在治疗过程中如果发生显著的临床高钙血症, 则停止钙和维生素 D 的补充。若高钙血症仍持续, 则减少 PTH 给药频率。在接受首次或者第二次唑来膦酸输注前, 应该

表1 至少参加一次随访的受试者基线访视人体测量学、生化和DXA BMD

	唑来膦酸(n=33)	PTH 1-34 (n=18)	PTH 1-84 (n=20)	P值
年龄(岁)	70 (54-86)	72 (59-80)	70 (61-86)	0.45
身高(cm)	160±6	159±5	159±7	0.70
体重(kg)	63±9	64±10	64±11	0.83
绝经年龄(岁)	47±6	48±5	49±6	0.40
双膦酸盐治疗史, n (%)	16 (48)	5 (28)	9 (45)	0.66
双膦酸盐治疗时间(月)	18±33	17±39	13±29	0.89
椎体骨折史者, n (%)	11 (33)	18 (100)	20 (100)	0.04
之前椎体骨折数目	33	36	39	0.07
非椎体骨折史者, n (%)	11 (37)	9 (50)	7 (39)	0.77
之前非椎体骨折数目	19	14	9	0.55
每日钙摄入量(mg)	762±239	752±239	637±238	0.17
25(OH)D ₃ (mmol/L)	94±34	96±35	80±30	0.39
脊柱BMD (g/cm ²)	0.72±0.11	0.71±0.13	0.72±0.13	0.93
全髋BMD (g/cm ²)	0.70±0.11	0.62±0.13	0.66±0.12	0.07
前臂远端1/3 BMD (g/cm ²)	0.52±0.07	0.49±0.11	0.48±0.08	0.18
前臂最末端BMD (g/cm ²)	0.26±0.04	0.24±0.07	0.26±0.06	0.55

P值来自于单因素方差分析结果

评估患者的肾功能和血钙。通过问询的方式评估既往非椎体骨折史,而对于椎体骨折(任何椎体高度压缩>20%)应通过影像学方式进行评估。既往双膦酸盐治疗的情况和疗程通过问询和调查表的方式进行评估。在获得知情同意前,通过口头或者书面的方式通知受试者。这项研究通过当地伦理委员会的批准(文件号 2008-0129)。

HR-pQCT

在基线、6个月和18个月时应用 HR-pQCT (XtremeCT, 瑞士 Brüttisellen Scanco 医学) 对非主导侧桡骨和胫骨远端(如果该部位曾有骨折史则采用主导侧)进行影像学检查。根据影像学结果对以下方面进行评估:(1)骨几何学,(2)皮质骨形态,(3)小梁骨形态,(4)整体生物力学。按照以往操作规范进行影像学检查^[9]。影像学检查时分别选取桡骨距离终板 9.5 mm 和胫骨距离终板 22.5 mm 部位,以 82 μm 为单位对 9.02 mm 长轴向骨进行各向三维立体成像扫描共 110 个切面。影像重建后的质量经作者之一——SH 依据生产厂家提供的 5 分法(1=最好,5=最差)进行分级,若图像评分 <3 则未统计在内^[14]。应用骨外膜和骨内膜阈值自分割法进行图像分割^[15]。所有的轮廓在屏幕上进行视觉检测,需要的话由 SH 进行人工校正。全部骨密度和皮质骨密度采自各自的体积,应用扫描的方式进行校准,单位为 mg/cm^3 。皮质骨参数包括皮质厚度(Ct.Th),直接测量骨内膜和骨外膜的距离并进行转化。皮质骨孔隙由皮质中空隙体积除以全部皮质骨体积计算而来^[16,17]。应用环形方法扫描骨小梁高度和立体大小,小梁骨面积源自小梁骨体积。依据固定阈值分割,参照生产厂商的系统默认值法计算出距离的骨小梁参数。骨体积/全部组织体积(BV/TV)比值源自骨小梁密度,而骨小梁数目(Tb.N)则依据距离转化法直接计算而来。与标准组织形态测定法相似,依据 Tb.N 和 BV/TV 推算骨小梁的厚度(Tb.Th)和骨小梁间隙(Tb.Sp)。根据骨横截面积的变化,自动匹配程序确保在基线、6个月和18个月时扫描同样的区域获取的上述参数^[18]。最后应用生产厂家(Scanco 医学,有限元分析软件 1.15 版本)提供的微-有限元分析求解器对非匹配图像分析后做出桡骨和胫骨的破坏荷载的评估,所有的骨材料均以 10 GPa 杨氏模式和 0.3 泊松比值形式表示。依据此模型,按照 2% 以上组分超过 0.7% 受压这一假设,计算受压时预计破坏载荷^[10]。

通过每日和每周的人体模型扫描进行质量控制(德国, Mohrendorf, QRM)。通过对 13 名个体(33-79 岁,平均年龄 64 岁)的反复测量进行定位校正。我们测定的桡骨和胫骨参数中骨密度有效

值的变异系数(RMSCV)为 0.4%-0.8%,骨小梁微结构参数的 RMSCV 为 3.5%-5.0%,延伸的皮质测定值的 RMSCV 为 1.0%-7.2%,FE 预计的破坏载荷的 RMSCV 为 1.2%-1.7%。重复性与其他学者报道相一致^[9,16]。

DXA

在基线、6个月和18个月应用 DXA(美国,沃尔瑟姆, Hologic)测量脊柱 L₁-L₄、全髋和前臂(远端 1/3 和最末端)的面积骨密度。在我们团队,髋部和脊柱的 RMSCV 为 1.5%。

生化分析

在空腹状态抽取血标本,冻存在 -80℃ 冰箱中以备检测骨转换标志物。应用 EZChrom Elite 色谱分析法(美国,圣克拉拉,安捷伦科技)测定 25OHD₃ 浓度, I 型胶原氨基端前肽(PINP)和 I 型胶原 C 端肽(CTX-I)应用电化学发光免疫分析法进行测定(德国,曼海姆,罗氏诊断)。

统计学分析

在计划研究阶段还未见促骨合成剂和抗骨吸收剂对 HR-pQCT 参数作用的报道,因此正式的假说检验方法并没有提前准备好。我们根据胫骨 BV/TV 具有组间差异预估了样本数,我们假设两种 PTH 治疗都将起到 PTH 1-34 对髌嵴的作用(18 个月治疗后 BV/TV 增加 14%)^[19],而唑来膦酸的治疗效果将与利塞膦酸盐(每日 5 mg 利塞膦酸盐治疗 3 年可以使 BV/TV 减少 9.5%)^[20]相似。基于以上这些假设预估骨质疏松妇女胫骨 BV/TV 为 9.7%±2.5%^[9]及治疗后相似的 SD 值,每个治疗组 19 名受试者足以证明治疗组间差异的显著性($\alpha=0.05$, $\beta=0.80$)。

至少完成一次随访的受试者数据方可进行分析。数据以均值±SD 或者中位数(范围)的适当方式表示。基线水平的组间差异应用单因素方差分析法统计。确定每位受试者 DXA 和 HR-pQCT 相对于基线水平的变化百分比,三种治疗方式应用线性混合效应模型进行纵向分析比较。通过这个分析模型确定各组治疗 6 个月和 18 个月时相对于基线水平的变化百分比,定量分析各组治疗 18 个月时的效果。骨转换生化指标的变化不是正态分布,组内变化应用 Wilcoxon 配对秩和检验统计,组间差异应用 Kruskal-Wallis 检验统计。如果差异显著,应用 Mann-Whitney 两个样本检测法进行两两比较。由于我们的研究目的是提出假设而不是确定治疗组间的差异,并没有对多种检测方法进行校正,P 值进行双侧检验,若小于 0.05 认为有统计学意义。

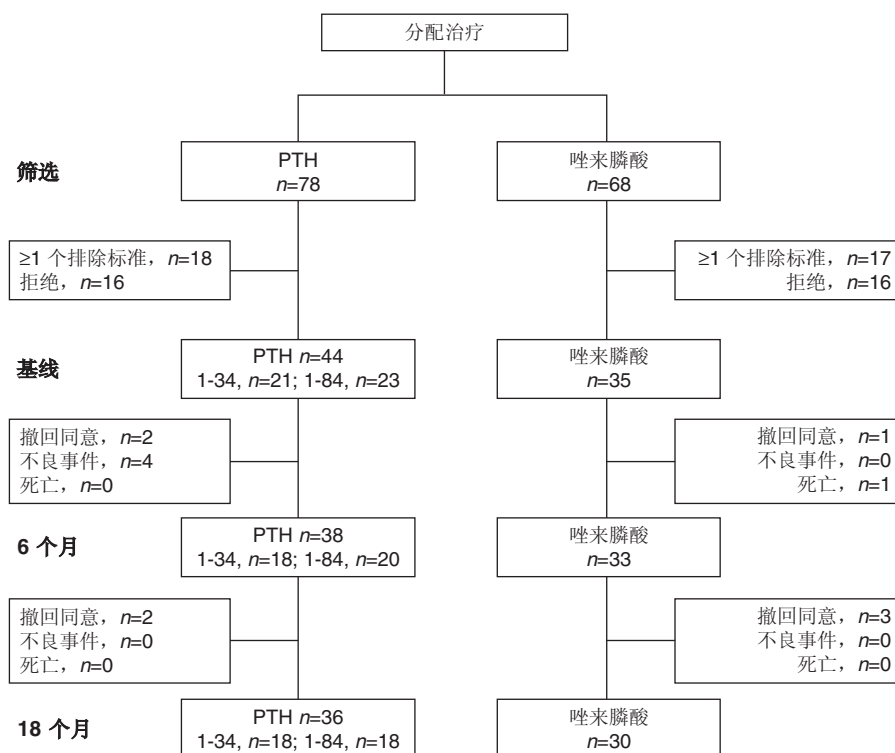


图1. 图表显示的是筛选研究受试者的数目, 每组在基线、6个月和18个月时的受试者数目以及中途退出的原因。

结果

图1概括了研究入组和完成情况。招募阶段受试者分为促骨合成治疗组 ($n=78$) 或唑来膦酸治疗组 ($n=68$)。其中35名受试者符合1项或多项排除标准 (PTH, $n=18$; 唑来膦酸, $n=17$), 32名受试者拒绝参加 (PTH, $n=16$; 唑来膦酸, $n=16$)。共有79名女性进入治疗观察组, 其中71名 (90%) 完成6个月的访视, 66名 (84%) 完成18个月的访视。中断的原因是不想继续或不良事件。由于高钙血症, 2名患者减少了PTH的给药频率 (PTH 1-34, $n=1$; PTH 1-84, $n=1$)。相对于唑来膦酸治疗组, 促骨合成治疗组的受试者既往椎体骨折更多 ($P=0.04$), 而各组在年龄、身高、体重、绝经后的年数、非椎体骨折数、钙剂补充、25(OH) D₃、DXA测定的BMD (表1)、桡骨HR-pQCT参数均没有差异 (表2)。在胫骨HR-pQCT参数方面, PTH 1-34治疗组的CSA低于PTH 1-84和唑来膦酸治疗组 (P 值均 <0.05); 整体密度低于唑来膦酸治疗组 (P 值 <0.05); 余项在各组间没有差异。每个治疗组均有小部分受试者接受过双膦酸盐治疗 (唑来膦酸治疗组 16/33, PTH 1-34治疗组 5/18, PTH 1-84治疗组 9/20, $P=0.66$)。所有受试者均为白人。

DXA测量BMD的治疗效果

18个月的治疗效果评估: 唑来膦酸增加脊柱、全髋、前臂远端1/3、前臂最末端的BMD (图2);

PTH 1-34增加脊柱和全髋的BMD, 但减少前臂远端1/3的BMD, 前臂最末端的BMD没有变化; PTH 1-84增加脊柱的BMD, 全髋的BMD没有变化, 前臂远端1/3和最末端的BMD均下降。

骨转化指标的治疗效果

唑来膦酸治疗减少6个月和18个月时的骨形成和骨吸收的指标 (图2); PTH 1-84治疗6个月和18个月的骨形成和骨吸收的指标均增加; 而PTH 1-34治疗6个月和18个月时P1NP均增加, 而CTX1只在治疗6个月时增加, 而在18个月时没有统计学差异 ($P=0.08$)。

HR-pQCT评估骨形态学的治疗效果

HR-pQCT的数据列在表2中。由于过多的运动伪影, 6个月时有1个图像 (PTH 1-84, $n=1$)、18个月时有3个图像 (PTH 1-84, $n=1$, 唑来膦酸, $n=2$) 未被统计在内。桡骨的平均常见区域是85%。唑来膦酸治疗18个月时, 桡骨的BV/TV和骨小梁数目增加, 而CSA、皮质骨厚度、皮质骨孔隙以及全部和皮质骨密度不变 (图3); PTH 1-34治疗18个月时CSA增加, 其治疗6个月和18个月时皮质骨厚度和皮质孔隙均增加。皮质骨密度在治疗18个月时下降, 骨小梁数目在治疗6个月时增加, 而治疗18个月时则与基线水平没有统计学意义; PTH 1-84治疗6个

表2. 桡骨和胫骨HR-pQCT参数在基线、6个月和18个月时的数值以及唑来膦酸、PTH 1-34或PTH 1-84治疗在6个月和18个月时平均变化百分比±SD

	唑来膦酸				PTH 1-34				PTH 1-84			
	基线	6个月	18个月	基线	6个月	18个月	基线	6个月	基线	6个月	18个月	基线
桡骨												
图像数量	33	33	28	18	18	18	18	18	20	19	17	20
CSA (mm ²) ^a Δ(%)	252±50	252±51	252±50	277±48	278±48	278±48	278±48	278±48	261±46	260±47	261±49	261±46
骨小梁面积 (mm ²) ^a Δ(%)	209±53	210±53	211±52	235±50	233±50	233±49	233±49	233±49	220±47	220±47	222±49	220±47
皮质骨厚度 (mm) ^a Δ(%)	0.72±0.16	0.72±0.18	0.71±0.15	0.67±0.20	0.69±0.21	0.68±0.21	0.68±0.21	0.68±0.21	0.65±0.13	0.65±0.13	0.64±0.11	0.65±0.13
皮质骨孔隙 (%) ^a Δ(%)	2.6±1.0	2.6±1.1	2.6±1.0	2.6±1.3	3.0±1.4	3.3±1.3	3.3±1.3	3.3±1.3	2.5±1.3	2.9±1.6	3.4±1.7	2.5±1.3
总骨密度 (mg/cm ³) Δ(%)	235±71	235±71	234±70	198±66	200±69	196±67	196±67	196±67	211±62	211±62	206±61	211±62
皮质骨密度 (mg/cm ³) ^a Δ(%)	926±56	926±57	936±55	908±62	890±68	886±75	886±75	886±75	915±53	906±53	885±56	915±53
BV/TV (%) Δ(%)	7.8±2.9	7.8±2.9	7.9±2.9	6.1±2.9	6.3±3.0	6.2±3.0	6.2±3.0	6.2±3.0	7.4±3.5	7.5±3.6	7.6±3.6	7.4±3.5
骨小梁数量 (mm ⁻¹) Δ(%)	1.37±0.43	1.41±0.45	1.44±0.36	1.16±0.50	1.20±0.49	1.17±0.48	1.17±0.48	1.17±0.48	1.24±0.46	1.22±0.46	1.23±0.45	1.24±0.46
骨小梁厚度 (mm) Δ(%)	0.06±0.02	0.06±0.03	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.06±0.01	0.06±0.01	0.06±0.01	0.06±0.01
骨小梁间隙 (mm) Δ(%)	0.79±0.42	0.78±0.45	0.71±0.32	1.00±0.52	0.95±0.48	0.97±0.48	0.97±0.48	0.97±0.48	0.92±0.56	0.93±0.54	0.92±0.58	0.92±0.56
FE 预计破坏荷载 (N) ^a Δ(%)	2561±370	2573±382	2556±347	2505±634	2522±634	2481±614	2481±614	2481±614	2502±604	2524±628	2508±597	2502±604
		0.9±5.1	1.1±7.0		0.8±4.4	-0.7±5.7				0.5±4.5	-2.8±5.8 ^l	
胫骨												
图像数量	33	33	30	18	18	18	18	18	20	20	18	20
CSA (mm ²) ^a Δ(%)	709±123 ^c	712±123	708±121	805±100 ^e	805±100	805±100	805±100	805±100	712±104	712±104	717±105	712±104
骨小梁面积 (mm ²) ^a Δ(%)	622±129 ^a	624±130	617±127	726±106 ^e	723±104	725±103	725±103	725±103	628±105	629±105	640±107	628±105
皮质骨厚度 (mm) ^a Δ(%)	0.86±0.19	0.87±0.20	0.90±0.19	0.73±0.16	0.74±0.15	0.75±0.14	0.75±0.14	0.75±0.14	0.85±0.18	0.83±0.18	0.80±0.18	0.85±0.18
皮质骨孔隙 (%) ^a Δ(%)	9.1±2.9	8.7±2.7	9.0±3.0	9.9±3.0	11.0±3.3	11.0±3.3	11.0±3.3	11.0±3.3	8.5±3.3	8.8±3.4	10.1±3.4	8.5±3.3
总骨密度 (mg/cm ³) Δ(%)	197±58 ^c	199±58	208±58	156±42	160±43	160±43	158±41	158±41	179±42	178±43	174±47	179±42
皮质骨密度 (mg/cm ³) ^a Δ(%)	794±63	799±58	811±61	752±88	746±89	739±89	739±89	739±89	797±73	785±72	754±73	797±73
BV/TV (%) Δ(%)	9.8±3.6	9.8±3.6	10.4±3.5	7.9±2.5	8.0±2.4	8.1±2.5	8.1±2.5	8.1±2.5	8.6±3.1	8.6±3.1	8.9±3.3	8.6±3.1
骨小梁数量 (mm ⁻¹) Δ(%)	1.47±0.48	1.48±0.45	1.60±0.45	1.29±0.41	1.34±0.46	1.35±0.46	1.35±0.46	1.35±0.46	1.24±0.34	1.28±0.39	1.36±0.36	1.24±0.34
骨小梁厚度 (mm) Δ(%)	0.07±0.02	0.07±0.02	0.07±0.01	0.06±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.07±0.02	0.07±0.02	0.07±0.02	0.07±0.02
骨小梁间隙 (mm) Δ(%)	0.75±0.54	0.70±0.36	0.62±0.23	0.80±0.31	0.78±0.32	0.78±0.32	0.78±0.32	0.78±0.32	0.82±0.33	0.80±0.32	0.73±0.23	0.82±0.33
FE 预计破坏荷载 (N) ^a Δ(%)	6982±1117	6997±1152	7188±1077	6490±1184	6602±1090	6548±1123	6548±1123	6548±1123	6800±1517	6768±1534	6587±1685	6800±1517
		1.3±5.2	1.7±5.3 ^b		2.2±6.8 ^e	1.2±6.8 ^g				-0.4±4.9	-3.9±4.8 ⁿ	

注：加粗的参数提示组内与基线相比改变有显著意义，*P*<0.05

Δ=自基线的改变；CSA=横断面积；BV/TV=骨小梁体积/组织体积；FE=有限元

^a采用自动分割算法得出结果。组内相对于基线，^b*P*<0.1；基线唑来膦酸相对于PTH 1-34，^c*P*<0.05；基线唑来膦酸相对于PTH 1-84，^d*P*<0.01；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^e*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^f*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^g*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^h*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，ⁱ*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^j*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^k*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^l*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^m*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，ⁿ*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^o*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^p*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^q*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^r*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^s*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^t*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^u*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^v*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^w*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^x*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^y*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^z*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{aa}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ab}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ac}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ad}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ae}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{af}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ag}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ah}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ai}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{aj}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ak}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{al}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{am}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{an}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ao}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ap}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{aq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ar}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{as}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{at}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{au}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{av}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{aw}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ax}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ay}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{az}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ba}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bb}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bc}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bd}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{be}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bf}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bg}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bh}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bi}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bj}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bk}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bl}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bm}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bn}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bo}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bp}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{br}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bs}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bt}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bu}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bv}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bw}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bx}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{by}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{bz}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ca}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cb}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cc}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cd}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ce}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cf}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cg}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ch}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ci}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cj}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ck}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cl}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cm}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cn}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{co}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cp}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cr}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cs}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ct}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cu}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cv}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cw}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cx}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cy}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{cz}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{da}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{db}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dc}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dd}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{de}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{df}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dg}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dh}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{di}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dj}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dk}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dl}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dm}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dn}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{do}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dp}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dr}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ds}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dt}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{du}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dv}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dw}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dx}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dy}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{dz}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ea}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{eb}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ec}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ed}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ee}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ef}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{eg}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{eh}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ei}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ej}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ek}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{el}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{em}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{en}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{eo}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ep}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{eq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{er}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{es}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{et}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{eu}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ev}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ew}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ex}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ey}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ez}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fa}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fb}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fc}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fd}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fe}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ff}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fg}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fh}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fi}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fj}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fk}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fl}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fm}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fn}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fo}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fp}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fr}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fs}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ft}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fu}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fv}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fw}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fx}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fy}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{fz}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ga}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gb}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gc}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gd}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ge}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gf}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gh}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gi}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gj}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gk}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gl}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gm}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gn}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{go}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gp}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gq}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gr}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gs}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gt}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gu}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gv}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gw}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gx}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gy}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{gz}*P*<0.05；基线PTH 1-34相对于PTH 1-84，^{ha}*P</*

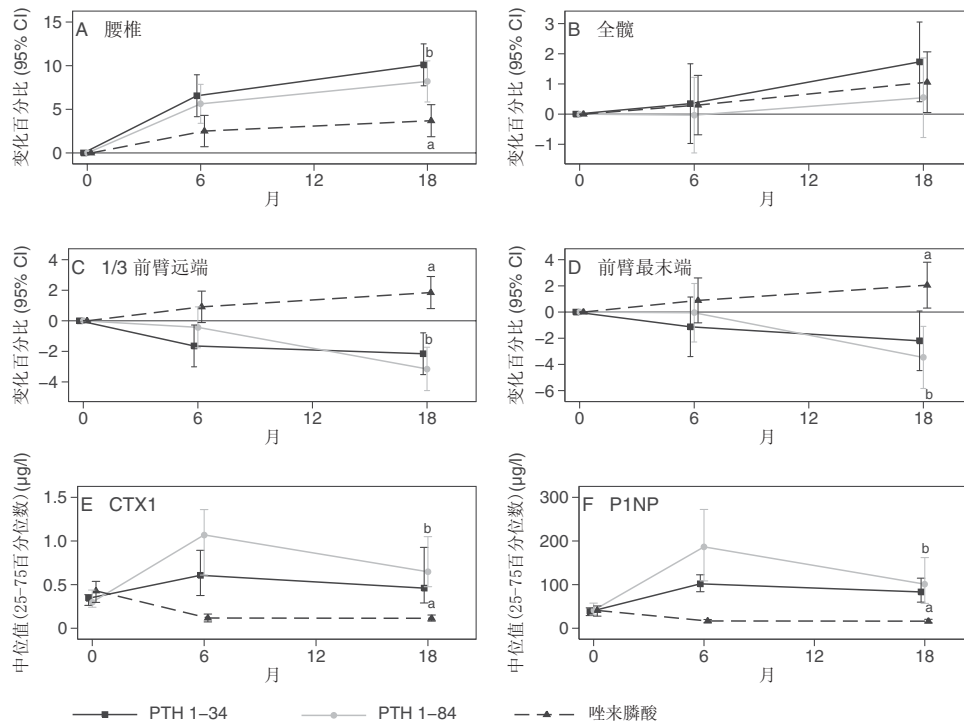


图2. 随时间DXA评估腰椎骨密度(A)、全髋骨密度(B)、前臂远端1/3骨密度(C)和前臂最末端骨密度(D)的变化；骨转换标志物1型胶原C端肽(CTX1)(E)和1型胶原氨基端肽(P1NP)(F)。PTH 1-34治疗的患者表示为黑色实线，PTH 1-84治疗的患者表示为灰色实线，唑来膦酸治疗的患者表示为黑色虚线。采用混合效应模型统计DXA纵向数值的变化P值；Mann-Whitney两个样本比较P1NP和CTX1组间变化P值。唑来膦酸相对于PTH1-34治疗a= $P<0.001$ ；PTH1-84相对于唑来膦酸治疗b= $P<0.001$ 。

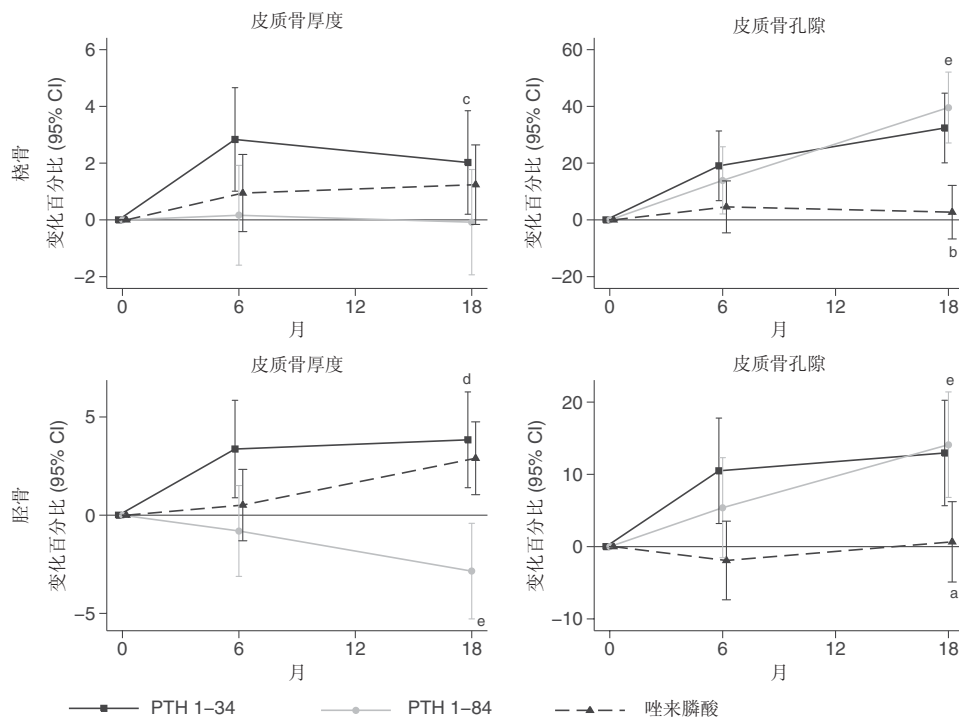


图3. HR-pQCT评估的桡骨(上排)和胫骨(下排)的皮质厚度(左列)和皮质骨孔隙(右列)相对于基线变化百分比。PTH 1-34治疗的患者表示为黑色实线，PTH 1-84治疗的患者表示为灰色实线，唑来膦酸治疗的患者表示为黑色虚线。应用混合效应模式预计平均和95%CI。唑来膦酸相对于PTH 1-34治疗a= $P<0.01$ ，b= $P<0.001$ ；PTH 1-34相对于PTH 1-84治疗c= $P<0.01$ ，d= $P<0.001$ ；PTH 1-84相对于唑来膦酸治疗e= $P<0.001$ 。

月和18个月时皮质孔隙均增加,而CSA和皮质骨厚度不变。皮质骨密度在治疗18个月时下降,而在松质骨间则没有显著差异。治疗组间的几个参数反应不同(表2),最为显著的是PTH 1-34和PTH 1-84治疗相对于唑来膦酸更能够增加皮质骨孔隙($P<0.01$ 和 $P<0.001$)。

胫骨所有的图像质量较好,平均常见区域是91%。唑来膦酸治疗18个月时胫骨的皮质骨厚度、全部和皮质骨密度、骨小梁BV/TV和骨小梁数目均增加,而CSA不变;PTH 1-34治疗6个月和18个月时皮质骨厚度和皮质骨孔隙增加,而CSA不变。治疗18个月时皮质骨密度下降,但全部骨密度增加。松质骨间BV/TV和骨小梁数目增加,而骨小梁厚度不变;PTH 1-84治疗18个月时皮质骨厚度下降,皮质骨孔隙增加,CSA没有变化,全部和皮质骨密度下降。松质骨间骨小梁数目增加而骨小梁厚度下降。皮质骨孔隙增加仅见于PTH 1-34和PTH 1-84治疗($P<0.01$ 和 $P<0.001$),PTH 1-84治疗18个月时皮质骨厚度和BV/TV显著下降(与唑来膦酸相比 $P<0.01$ 和 $P<0.001$;与PTH 1-34相比 P 均 <0.001)。骨小梁变细仅见于PTH 1-84治疗组(与PTH 1-34或唑来膦酸相比 $P<0.05$)。

FE 预计骨强度的治疗效果

唑来膦酸和PTH 1-34治疗后桡骨FE预计骨强度得以维持,而PTH 1-84治疗后较基线下降(图4)。PTH 1-84治疗后的下降与唑来膦酸有显著差异($P<0.01$),而与PTH 1-34则无统计学差异($P=0.16$)。唑来膦酸治疗6个月胫骨预计破坏载荷维持不变,而到18个月时破坏载荷呈增加趋势。PTH 1-34治疗后胫骨FE预计骨强度维持不变,PTH 1-84治疗18个月后较基线水平下降,且与唑来膦酸($P<0.001$)和PTH 1-34($P<0.001$)治疗组具有显著差异。

讨论

在这项HR-pQCT的纵向研究中,PTH 1-34或PTH 1-84治疗18个月造成桡骨和胫骨的皮质骨孔隙增加和皮质骨密度下降。两种促骨合成剂都可以增加胫骨的骨小梁数目,PTH 1-34治疗可以增加桡骨和胫骨的皮质厚度。而唑来膦酸治疗18个月桡骨和胫骨的骨皮质孔隙不变,小梁骨体积百分比增加。有限元分析法预估的骨强度,PTH 1-34和唑来膦酸治疗可维持不变,而PTH 1-84治疗则造成桡骨和胫骨的骨强度下降。

促骨合成剂治疗造成桡骨和胫骨的皮质骨孔隙增加及相应的皮质骨密度的下降。这个皮质骨密度下降的结果与一项小规模HR-pQCT($n=11$)评估PTH 1-34治疗18个月研究的结果想一致,这项研究也报道了皮质骨孔隙非显著性增加^[11]。这些发现的内在细胞机制不能用HR-pQCT阐明,可能与动物模型中促骨合成剂作用方式相同^[7,8,21]。PTH可能既加速骨皮质内的重建,也加速了骨内膜的重建,进而造成骨内膜表面骨形成和骨吸收间的正平衡^[22]。我们同时发现PTH 1-34治疗可以小幅度但显著增加桡骨CSA。由于CSA沿肢端的变化与HR-pQCT常规区域形态学相匹配^[18],所以不能确定这种增加与图像处理相关还是与骨外膜表面新沉积的骨有关。PTH 1-34(20 μ g)治疗18个月造成桡骨的CSA增加,与安慰剂组相比,外周QCT测定的结果相似^[23]。然而何种PTH间断治疗增加人类骨直径的程度仍未确定。

任何一种促骨合成剂都不会造成桡骨松质骨微结构参数的变化,但可以造成胫骨骨小梁数目的显著增加。PTH 1-34可以增加BV/TV,而PTH 1-84可以造成骨小梁显著变细。MacDonald及其同事^[11]应用HR-pQCT评估PTH 1-34治疗效果时也报道了骨小梁变细的现象。这种内在的细胞机制不能用HR-pQCT阐明,但可能与骨小梁内穿孔作用有关。这种现象在间断使用PTH 1-84治疗动物模型时可以在多个骨

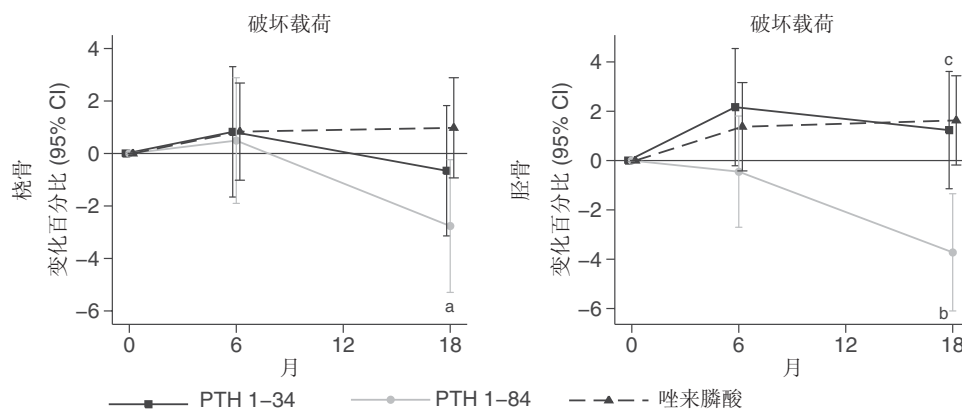


图4. HR-pQCT评估的桡骨(左侧)和胫骨(右侧)FE预计破坏载荷相对于基线的变化百分比。PTH 1-34治疗的患者表示为黑色实线,PTH 1-84治疗的患者表示为灰色实线,唑来膦酸治疗的患者表示为黑色虚线。用混合效应模式预计平均和95%CI。PTH 1-84相对于唑来膦酸治疗a= $P<0.01$, b= $P<0.001$; PTH 1-84相对于PTH 1-34治疗c= $P<0.001$ 。

部位观察到^[24]，在人体中 PTH 1-34 治疗的髂嵴中也可以观察到这种现象^[25]。

唑来膦酸治疗可以增加胫骨皮质骨密度和厚度，在桡骨也有相似的趋势，但没有统计学意义。骨皮质孔隙没有变化，这符合以前 HR-pQCT 评估双膦酸盐如阿仑膦酸钠和伊班膦酸钠的治疗效果^[26-29]。在我们的研究中唑来膦酸对松质骨的治疗反应可以造成胫骨骨小梁数目的增加，与阿仑膦酸钠的部分研究结果相符^[29]，但并不是所有的研究结果^[27]。与安慰剂相比，伊班膦酸钠治疗 2 年不会造成松质骨结构的显著变化^[28]。而皮质骨厚度的增加可能与骨内膜重建空隙的封闭相关，骨小梁数目增加的机制与双膦酸盐抗骨吸收的作用方式并不完全一致^[30]。双膦酸盐治疗并未发现骨小梁穿孔作用，同时随年龄增加桡骨和胫骨的骨小梁数目是减少而不是增加^[31]。我们和其他研究发现双膦酸盐治疗造成骨小梁数目的增加可能与骨内膜图像分层和结构提取有关。

与基线水平相比，无论促骨合成还是抗骨吸收治疗都不会增加 FE 预估的骨强度。唑来膦酸的这一结果与一项使用 HR-pQCT 评估阿仑膦酸钠治疗 2 年对桡骨和胫骨的 FE 预估骨强度的研究结果一致^[27]。我们和上述研究的 FE 分析有一个重要的缺陷，即假定研究对象是固定且均质的材料。因此，研究中观察到的预估骨强度的变化仅仅归结于骨几何学和微结构的变化。由于双膦酸盐通过增加骨矿化从而减少骨折，因此可能低估了唑来膦酸的生物力学反应^[32]。

PTH 1-34 治疗 1 年后 FE 预估的椎体骨强度增加 30%^[12]，PTH 1-34 治疗 18 个月全髌 FE 预估的骨强度保持不变^[33]，而 PTH 1-84 治疗 12 个月可使其增加 2%。在我们的研究中 PTH 1-34 治疗不增加 FE 预估的骨强度，而 PTH 1-84 治疗可使桡骨和胫骨 FE 预估的骨强度相对于基线下降。绝经后女性的皮质骨孔隙可造成桡骨和胫骨 FE 预估的破坏载荷分别下降 0.6% 和 2.6%^[35]。我们研究中发现的骨皮质孔隙的增加可能部分解释 PTH 1-84 治疗造成的预估骨强度的下降。尽管 PTH 1-34 可以造成骨皮质孔隙增加，但这种作用可能很大程度被其对皮质骨几何学、松质骨量和结构的有益作用抵销，因此骨强度得以保持。但应该强调我们研究中应用的 FE 模型未被广泛应用，且促骨合成治疗对新生、未矿化骨组织形成的作用未被充分考虑到。PTH 1-34 和 PTH 1-84 治疗表现出不同的反应，既令人惊讶也需要进一步证实。是否这两种药物^[36,37]的药物动力学差异或者成骨细胞系细胞^[38,39]不同受体对 PTH 羧基肽的反应不同，造成了对骨的不同作用尚未明确。需要更大规模、长期研究直接比较这两种促骨合成剂对骨折率的影响，以证明这些观察的临床意义。

这项研究具有一些重要意义，据我们所知这是首项头对头的直接观察促骨合成治疗绝经后骨质疏松的研究。同时，也包含了一组应用双膦酸盐治疗的受试者，对比这项研究中两种促骨合成治疗与抗骨吸收治疗的效果。

然而我们承认本研究有些缺陷：首先，每一个组中都有少部分受试者曾接受过双膦酸盐治疗，可以影响脊柱和髌部对促骨合成治疗的反应^[40,41]。没有持续的模型表明既往接受过双膦酸盐治疗会影响 PTH 1-34 和 PTH 1-84 在 BTM、DXA 或 HR-pQCT 的结果（数据未列出）。虽然 PTH 1-34 治疗组曾接受双膦酸盐治疗的受试者（28%）比例低于 PTH 1-84 治疗组（45%），但是没有统计学差异。然而我们不能除外这种差异对研究结果的影响。其次，这是一项开放，非随机的研究。由于促骨合成和唑来膦酸治疗的入组标准差异，接受促骨合成治疗的患者存在更严重的骨病，即更高比例的椎体骨折。虽然接受 PTH 1-34 治疗组的受试者胫骨整体骨密度更低，但各个治疗组使用 DXA 评估的桡骨和胫骨 BMD 或者微结构参数均没有显著差异。第三，促骨合成治疗及补充治疗并未通过药品计数而明确依从性，而是通过研究中临床访视和图表回顾来评价。

总之，这项 18 个月开放性 HR-pQCT 观察研究发现，促骨合成和唑来膦酸对皮质骨和小梁骨产生不同的治疗效果。促骨合成治疗增加皮质骨孔隙并降低皮质骨密度，其中 PTH 1-34 治疗可增加桡骨和胫骨的骨皮质厚度。促骨合成和唑来膦酸治疗增加胫骨的骨小梁数目。唑来膦酸和 PTH 1-34 治疗的 FE 预估骨强度不变，但 PTH 1-84 治疗降低 FE 预估骨强度。无论在桡骨还是在胫骨，PTH 1-84 治疗后 FE 预估的破坏载荷显著低于唑来膦酸，同时也低于胫骨 PTH 1-34 治疗后的数值。PTH 1-34 和 PTH 1-84 治疗的不同反应令人惊讶，并需要进一步证实。

参考文献

1. Lindsay R, Cosman F, Zhou H, Bostrom MP, Shen VW, Cruz JD, Nieves JW, Dempster DW. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. *J Bone Miner Res*. 2006 Mar; 21(3):366-73.
2. Ma YL, Zeng Q, Donley DW, Ste-Marie LG, Gallagher JC, Dalsky GP, Marcus R, Eriksen EF. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006 Jun; 21(6):855-64.
3. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6; 146(5):326-39.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10; 344(19):1434-41.

5. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Kleerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J*. 1980 Jun 7; 280(6228):1340–4.
6. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*. 1993 Dec; 14(6):690–709.
7. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM. Intermittently administered human parathyroid hormone(1–34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan; 16(1): 157–65.
8. Fox J, Miller MA, Newman MK, Recker RR, Turner CH, Smith SY. Effects of daily treatment with parathyroid hormone 1–84, for 16 months on density, architecture and biomechanical properties of cortical bone in adult ovariectomized rhesus monkeys. *Bone*. 2007 Sep; 41(3):321–30.
9. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec; 90(12):6508–15.
10. Pistoia W, Van Rietbergen B, Lochmuller EM, Lill CA, Eckstein F, Rueggsegger P. Image-based micro-finite-element modeling for improved distal radius strength diagnosis: moving from bench to bedside. *J Clin Densitom*. 2004; 7(2):153–60.
11. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011 Jan; 22(1):357–62.
12. Graeff C, Chevalier Y, Charlebois M, Varga P, Pahr D, Nickelsen TN, Morlock MM, Gluer CC, Zysset PK. Improvements in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res*. 2009 Oct; 24(10):1672–80.
13. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, Palermo L, Black DM. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 91(4):1370–5.
14. Pauchard Y, Liphardt AM, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Quality control for bone quality parameters affected by subject motion in high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2012 Jun; 50(6):1304–10.
15. Buie HR, Campbell GM, Klink RJ, MacNeil JA, Boyd SK. Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for in vivo micro-CT bone analysis. *Bone*. 2007 Oct; 41(4):505–15.
16. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*. 2010 Sep; 47(3):519–28.
17. Nishiyama KK, Macdonald HM, Buie HR, Hanley DA, Boyd SK. Postmenopausal women with osteopenia have higher cortical porosity and thinner cortices at the distal radius and tibia than women with normal aBMD: an in vivo HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2010 Apr; 25(4):882–90.
18. Laib A, Hauselmann HJ, Rueggsegger P. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care*. 1998 Dec; 6(5–6):329–37.
19. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res*. 2003; Nov; 18(11):1932–41.
20. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risendronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2002 Nov; 31(5):620–5.
21. Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM. Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY333334 (hPTH 1–34). *Calcif Tissue Int*. 2000 Jun; 66(6):456–60.
22. Lindsay R, Zhou H, Cosman F, Nieves J, Dempster DW, Hodsman AB. Effects of a one-month treatment with PTH(1–34) on bone formation on cancellous, endocortical, and periosteal surfaces of the human ilium. *J Bone Miner Res*. 2007 Apr; 22(4):495–502.
23. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003 Mar; 18(3):539–43.
24. Miller MA, Bare SP, Recker RR, Smith SY, Fox J. Intratrabeular tunneling increases trabecular number throughout the skeleton of ovariectomized rhesus monkeys treated with parathyroid hormone 1–84. *Bone*. 2008 Jun; 42(6): 1175–83.
25. Jobke B, Muche B, Burghardt AJ, Semler J, Link TM, Majumdar S. Teriparatide in bisphosphonate-resistant osteoporosis: microarchitectural changes and clinical results after 6 and 18 months. *Calcif Tissue Int*. 2011 Aug; 89(2):130–9.
26. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung A.M, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd S.K, Boutroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res*. 2010; Aug; 25(8):1886–94.
27. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Sode M, de Papp AE, Link TM, Majumdar S. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2010 Dec; 25(12): 2282–95.
28. Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T, Rouanet S, Delmas PD, De Vernejoul MC. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia—a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2012 Mar 9. [Epub ahead of print].
29. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, Boutroy S, Laib A, Bock O, Felsenberg D. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study. *Osteoporos Int*. 2012 Jan; 23(1):305–15.
30. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2011 Jul; 49(1):82–8.
31. Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK. Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2011 Jan; 26(1):50–62.
32. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*. 2000 Nov; 27(5):687–94.
33. Keaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BH, Krohn K. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone*. 2012 Jan; 50(1):165–70.
34. Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M, Palermo L, Bilezikian JP, Greenspan SL, Black DM. Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans. *J Bone Miner Res*. 2008 Dec; 23(12):1974–82.
35. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Ramachandran S, Link TM, Majumdar S. Age- and gender-related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia. *J Bone Miner Res*. 2010 May; 25(5):983–93.
36. European Medicines Agency. Forteo. Available at: www.emea.europa.eu. Accessed 2012 May 3.
37. European Medicines Agency. Preotact. Available at: www.emea.europa.eu. Accessed 2012 May 3.
38. Divieti P, Inomata N, Chapin K, Singh R, Juppner H, Brinhurst FR. Receptors for the carboxyl-terminal region of pth(1–84) are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology*. 2001 Feb; 142(2):916–25.
39. Sutherland MK, Rao LG, Wylie JN, Gupta A, Ly H, Sodek J, Murray TM. Carboxyl-terminal parathyroid hormone peptide (53–84) elevates alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA levels in SaOS-2 cells. *J Bone Miner Res*. 1994 Apr; 9(4):453–8.
40. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, Audran M, Barker C, Anastasilakis AD, Fraser WD, Nickelsen T. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008; Oct; 23(10): 1591–600.
41. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marin F, Barker C, Gluer CC. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res*. 2007 Sep; 22(9):1426–33.